



19 MAY 1973

P.- 54.075

Case 5/520
(Verf. a₂)

F.C. 19-I- 76

MEMORIA DESCRIPTIVA

474952

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

Cl. Int.: CO7C//A61K

entidad alemana

con domicilio en D-7950 Biberach an der Riss, República
Federal Alemana

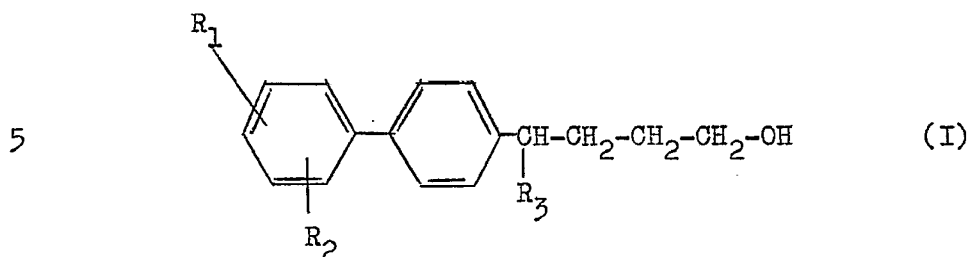
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-(4-BIFENILIL)-
-BUTANOLIS"

(Clase Internacional CO7c)

414952



El invento concierne a nuevos 4-(4-bifenilil)-buta
noles de la fórmula general I,

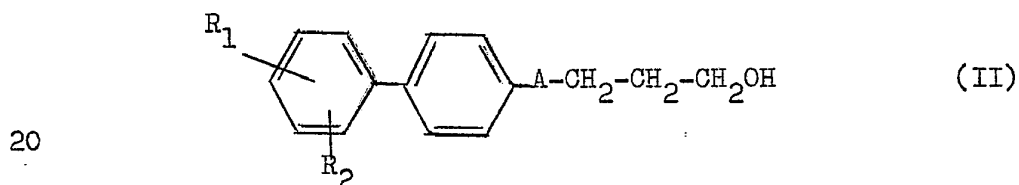


a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos
o inorgánicos, si R_1 adopta el significado de un grupo amino,
10 y a un procedimiento para su preparación.

En la fórmula general I anterior
el radical R_1 significa un átomo de halógeno o el grupo amino,
el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno y
el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno.

15 Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo
do con el siguiente procedimiento:

A partir de compuestos de la fórmula general II



en la que A significa el grupo hidroximetileno o ceto y los
radicales R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, por
reducción mediante hidrógeno activado catalíticamente.

25 En calidad de catalizadores sirven, por ejemplo,

414952



5 catalizadores de metal noble, y entre éstos preferiblemente paladio sobre carbón animal. La reducción se efectúa en general a temperaturas entre 0 y 100°C preferiblemente a la temperatura ambiente, a una presión de hidrógeno de 1 hasta 100 atmósferas, preferiblemente a 3 hasta 10 atmósferas y en presencia de un disolvente apropiado, tal como por ejemplo un alcohol, éster de ácido carboxílico o ácidos carboxílicos inferiores. No obstante, compuestos de la fórmula general II pueden ser hidrogenados también en presencia de óxido de cobre y cromo o de óxido de zinc y cromo en calidad de catalizadores a temperaturas entre 150 y 300°C y a una presión de hidrógeno de 150 hasta 300 atmósferas para formar compuestos de la fórmula general I, en que el radical R_3 tiene el significado de un átomo de hidrógeno.

15 Los compuestos de la fórmula general I, en que R_1 significa un grupo amino, pueden ser transformados en caso deseado a continuación, con ayuda de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético, en sus sales por adición de ácido.

20 Los butandioles de la fórmula general II se obtienen, por ejemplo, mediante reducción de ésteres de ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos adecuadamente sustituidos por medio de borohidruro de sodio en presencia de cloruro de aluminio anhidro a la temperatura ambiente y en presencia de

25

414952



un disolvente apropiado tal como por ejemplo dimetoxietano.

Los butanoles de la fórmula general II resultan en la reducción de 5-(4-bifenilil)-2-(3H)-furanonas por ejemplo mediante hidruro de litio y aluminio. Estas furanonas pueden obtenerse por acción de anhídrido de ácido acético sobre ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, poseen un buen efecto antiflogístico.

Los siguientes compuestos fueron seleccionados e investigados tomando en consideración su actividad antiflogística absoluta y su compatibilidad:

- A = 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol
- B = 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol
- C = 1-(2', 3'-dicloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol
- D = 1-(3'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol
- E = 4-(2'-amino-4-bifenilil)-1-butanol

Las sustancias fueron investigadas comparativamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexsudativo frente al edema del caolín y al edema de la carragenina de la pata posterior de la rata, así como en cuanto a su ulcerogénesis y su toxicidad aguda después de administración por vía oral a la rata.

a) Edema del caolín de la pata posterior de la rata.

La provocación del edema se efectuó de acuerdo con

414952



las indicaciones de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85% de NaCl.

5 La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la pro-
10 vocación del edema por sonda de garganta. 5 horas después de la provocación del edema se compararon los valores de umbral promediados de los animales testigo tratados con sustancia de ensayo. Mediante extrapolación gráfica se de-
terminó a partir de los valores de inhibición porcentuales
15 logrados con las diferentes dosis, la dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE_{35}).

b) Edema de la carragenina de la pata posterior de la rata.

Para la provocación del edema sirvió, de acuerdo con los datos de WINTER y otros, (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección subplantar de 0,05 ml
20 de una solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de la provocación del edema. Para la evalua-
ción del efecto inhibitor del edema se hizo uso del valor
25 de medición obtenido 3 horas después de la provocación del

11.5.73

414952

19



edema. Los restantes detalles correspondían a los indicados para el caso del edema del caolín.

c) Efecto ulcerógeno.

5 El ensayo en cuanto a un efecto ulcerógeno se efectuó con ratas FW 49 de ambos sexos (1:1) con un peso entre 130 y 150 g.

Los animales recibieron las sustancias a ensayar en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días sucesivos una vez por día en forma de trituración en tilosa, administradas por sonda de garganta.

10 4 horas después de la última administración los animales fueron muertos. La mucosa estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úlceras.

15 A partir del porcentaje de los animales que después de las diferentes dosis tenían al menos una úlcera, se calcularon las DE_{50} de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)).

d) Toxicidad aguda.

20 La DL_{50} fue determinada después de administración por vía oral a ratas FW 49 machos y hembras (por partes iguales) con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma de trituración en tilosa. El cálculo de la DL_{50} se efectuó, siempre que fue posible, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14 días



después de las diferentes dosis.

e) Indices terapéuticos.

5 Los índices terapéuticos como medida de la amplitud terapéutica fueron calculados por formación del cociente de la DE_{50} para la ulcerogénesis o la DL_{50} oral en la rata y la DE_{35} determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (ensayo del edema del caolín y del edema de la carragenina).

10 Los resultados encontrados en este ensayo se indican en las Tablas 1 y 2.

Los compuestos citados superan a la fenilbutazona en cuanto a su deseado efecto antiflogístico.

15 La toxicidad y ulcerogénesis de estas sustancias no es acrecentada en el grado en que se hubiera podido esperar del aumento del efecto antiflogístico. Los índices terapéuticos esencialmente más favorables que resultan de ello permiten hacer esperar para los compuestos citados una amplitud terapéutica claramente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona.

20

25

11.5.73

Tabla 1

Sustancia	Edema del caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Ulcerogénesis de la rata	
			mg/kg	DL ₅₀ peroral Límites de confianza con 95% de probabilidad	mg/kg	DE ₅₀ peroral Límites de confianza con 95% de probabilidad
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942	106	82 - 138
A	22	16,5	1120	889 - 1411	96	74 - 125
B	54	60	2100	1992 - 2331	200	143 - 280
C	31	56	2840	2309 - 3493	>400 #)	
D	50	46	1680	1235 - 2285	165	111 - 246
E	27	33	800	661 - 880	74	64 - 85

#) Después de 200 mg/kg, úlceras con 3 de 20 animales; después de 400 mg/kg, úlceras con 6 de 20 animales.

414952



Tabla 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE ₃₅ mg/kg #)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg	Indice terapéutico	
				Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅	Proporción entre el efecto ulcerógeno y el efecto antiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
A	19,3	1120	96	58,0	5,0
B	57	2100	200	36,8	3,5
C	43,5	2840	> 400	65,3	> 9,2
D	48	1680	165	35,0	3,4
E	30	800	74	25,7	2,5

#) Media aritmética de la DE₃₅ para el edema del caolín y de la DE₅₀ para el edema de la carragenina.

414952





Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol

5 10,4 g (0,04 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol (p. de f. 87-88°C) se disuelven en 100 ml de metanol, se agrega 1 g de paladio sobre carbón en calidad de catalizador y se hidrogena a la temperatura ambiente y 5 atmósferas de presión hasta que ha sido absorbida la cantidad calculada de hidrógeno. Luego se filtra con succión del catalizador, se separa el disolvente por destilación desde el producto filtrado, obteniéndose un residuo sólido, que se recristaliza en éter de petróleo y en un poco de acetato de etilo. Se obtienen 9 g (93% de la teoría) de cristales incoloros del 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol de p. de f. 32-33°C.

15 Ejemplo 2

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol

 3,1 g (0,012 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-1-butanol (p. de f. 72-74°C) son disueltos en 80 ml de metanol y, con adición de 1,2 g de Pd (al 10 %)/C en calidad de catalizador, son hidrogenados a 60°C y 5 atmósferas de presión. El catalizador, después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, es filtrado con succión y el disolvente es separado por destilación. El residuo sólido remanente es destilado en alto vacío (p. de eb. 0,12 162-165°C).

25 En ciclohexano/éter de petróleo se obtiene el 4-(2'-fluor-4-

414952



-bifenilil)-1-butanol de p. de f. 32-34°C con un rendimiento de 2,15 g (73% de la teoría).

5 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el 15 de Octubre de 1971, bajo el Nº P 21 51 311.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

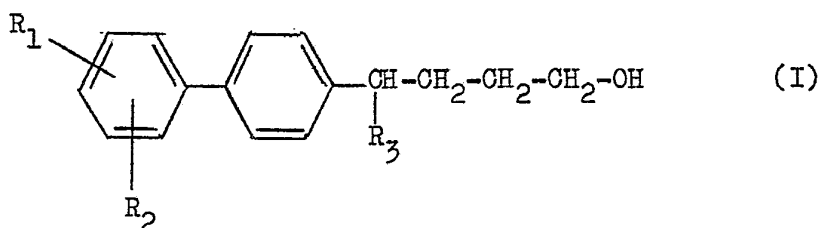
REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Procedimiento para la preparación de 4-(4-bi
felinil)-butanoles de la fórmula general I

25

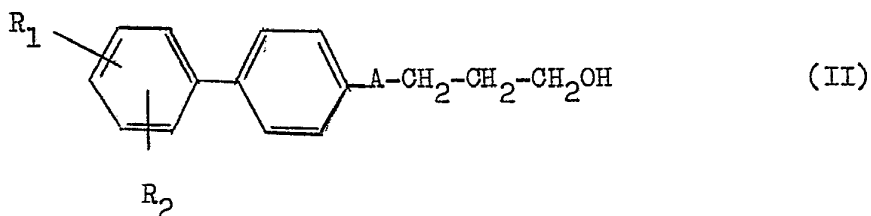
11.5.73



5

en la que el radical R_1 significa un átomo de halógeno o el grupo amino, el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno y el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno, y de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que R_1 represente un grupo amino, caracterizado porque se reduce mediante hidrógeno activado catalíticamente un compuesto de la fórmula general II

10



15

en la que A significa el grupo hidroximetileno o ceto y R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente; y en caso deseado se transforma a continuación un compuesto de la fórmula I obtenido, en que el radical R_1 significa un grupo amino, mediante ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácido.

20

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque para la reducción de compuestos de la fórmula

25



mula general II se utilizan catalizadores de paladio.

5 3a.- Procedimiento según la reivindicación 2a, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con paladio sobre carbón animal y a la temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 3 hasta 10 atmósferas en presencia de un disolvente.

4a.- Procedimiento para la preparación de 4-(4-bifenilil)-butanoles.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 MAYO 1973

P.A.

15

Alberto de Lencastre
Per Fozan

20

25

11.5.73
MJJ